

09/201618
3610
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K 2686 - sch/msl		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/01684	International filing date (day/month/year) 02 June 1999 (02.06.99)	Priority date (day/month/year) 03 June 1998 (03.06.98)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12			
Applicant DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS			

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 17 December 1999 (17.12.99)	Date of completion of this report 08 September 2000 (08.09.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01684

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-11, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-6, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/4-4/4, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 99/01684

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: NEHLS ET AL.: "cDNA cloning, recombinant expression and characterisation of polypeptides with exceptional DNA affinity", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, Vol. 26, No. 5, 1 March 1998 (1998-03-01), pages 1160-1166, XP002126990, mentioned in the application
- D2: YAVUZER ET AL.: "DNA end-independent activation of DNA-PK mediated via association with the DNA-binding protein C1D", GENES AND DEVELOPMENT, Vol. 12, 15 July 1998 (1998-07-15), pages 2188-2199, XP002126991
- D3: DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS [Online] AN = 130:106573, HAATAJA ET AL.: "Identification of a novel Rac3-interacting protein C1D", XP002126992 & INT. J. MOL. MED., Vol. 1, No. 4, 1998, pages 665-670.

- The present application concerns a method for triggering programmed cell death (apoptosis) in tumour cells. In contrast to the prior art in which, for example, the apoptosis of tumour cells is brought about in an unspecific manner by cytostatic agents or radiation, thereby destroying normal cells as well, the application seeks to achieve the specific apoptosis of malignant cells without

damaging normal cells. The apoptosis of malignant cells is achieved by the over-expression of the C1D protein.

2. The C1D protein is described in the prior art. D1 discloses the cloning and biochemical characterisation of the C1D protein. In that document, C1D is associated with genomic DNA in a stable manner, probably by means of covalent bonding. D3 describes the interaction of C1D with the GTPase Rac3. None of the prior art documents shows the possible role of C1D in apoptosis. **Consequently, the method for triggering apoptosis by the overexpression of the C1D gene in Claim 1 is novel and inventive (PCT Article 33(2) and (3)).**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 99/01684

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

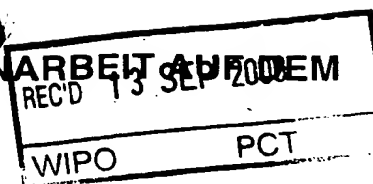
The object of Claims 5 and 6 is to stimulate the expression of the endogenic ClD gene - in Claim 6, using extra-cellular factors. However, the description does not contain any embodiment showing how this is to be achieved. Stimulating the expression of an endogenic gene is not a trivial problem (specific stimulation, the completely different gene expression pattern of malignant and normal cells etc.). **Consequently, Claims 5 and 6 are not supported by the description (PCT Article 6).**

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 4 defines an expression vector containing a DNA fragment hybridised with the DNA of Figures 1 and 2 or a DNA differing therefrom in one or several base pairs. This wording delimits neither the DNA fragments nor the hybridisation conditions. "A plurality of base pairs" also claims DNA fragments contained in an expression pattern with the smallest possible identity. In addition, if the hybridisation conditions are insufficiently stringent, any given DNA fragment can hybridise with another. The hybridisation conditions (35°C-70°C) given in the second paragraph of page 4 of the description include less stringent conditions which can lead to unspecific hybridisation. This means that any given DNA fragment that codes an apoptosis-triggering protein is covered by the scope of protection of Claim 4. **Consequently, Claim 4 is unclear (PCT Article 6).** Therefore, the applicants should restrict the product used in the method of Claim 4 to homologues/allele variants/mutation variants either by the % identity with the DNA sequences disclosed in Figure 1 or 2 or by applying more stringent hybridisation conditions.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

16 T

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2686 - sch/msl	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01684	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 03/06/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/00		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG..et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.09.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Strobel, A Tel. Nr. +49 89 2399 7362 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01684

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: NEHLS ET AL: "cDNA cloning, recombinant expression and characterization of: polypeptides with exceptional DNA affinity" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, Bd. 26, Nr. 5, 1. März 1998 (1998-03-01), Seiten 1160-1166, XP002126990 in der Anmeldung erwähnt
- D2: YAVUZER ET AL: "DNA end-independent activation of DNA-PK mediated via association with the DNA-binding protein C1D" GENES AND DEVELOPMENT, Bd. 12, 15. Juli 1998 (1998-07-15), Seiten 2188-2199, XP002126991
- D3: DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS [Online] AN=130:106573, HAATAJA ET AL: "Identification of a novel Rac3-interacting protein C1D" XP002126992 & INT. J. MOL. MED., Bd. 1, Nr. 4, 1998, Seiten 665-670,

1. Die vorliegende Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Auslösung des programmierten Zelltods (Apoptose) in Tumorzellen. Entgegen dem Stand der Technik, der etwa durch Zytostatika oder Bestrahlung die Apoptose von Tumorzellen in unspezifischer Weise bewirkt und dadurch auch normale Zellen zerstört, soll durch die Anmeldung die spezifische Apoptose maligner Zellen erreicht werden ohne Schädigung normaler Zellen. Die Apoptose maligner Zellen wird erzielt durch Überexpression des C1D Proteins.
2. Im Stand der Technik ist das C1D Protein beschrieben. D1 offenbart die Klonierung und biochemische Charakterisierung des C1D Proteins. Hiernach ist C1D stabil mit genomischer DNA assoziiert, wahrscheinlich durch kovalente Bindung. D3 beschreibt die Interaktion von C1D mit der GTPase Rac3. Kein Dokument des Stands der Technik weist auf eine mögliche Rolle von C1D bei Apoptose.

Deswegen ist das Verfahren zur Auslösung der Apoptose durch Überexpression des C1D Gens von Anspruch 1 neu und erfinderisch (Artikel 33(2),(3) PCT).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

In Ansprüchen 5 und 6 soll die Expression des endogenen C1D Gens stimuliert werden, in Anspruch 6 durch extrazelluläre Faktoren. Die Beschreibung enthält jedoch kein Ausführungsbeispiel, das zeigt, wie dies zu erreichen ist. Die Stimulierung der Expression eines endogenen Gens einer Zelle ist keine triviale Aufgabe (Spezifische Stimulierung, völlig verschiedene Genexpressionsmuster von malignen und normalen Zellen etc.). **Deswegen sind Ansprüche 5 und 6 nicht durch die Beschreibung gestützt (Artikel 6 PCT).**

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Anspruch 4 definiert einen Expressionsvektor, der ein DNA Fragment enthält, das mit der DNA der Abbildungen 1 und 2 oder einer hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedene DNA hybridisiert. In dieser Formulierung sind weder die DNA Fragmente noch die Hybridisierungsbedingungen limitiert. "Mehrere Basenpaare" beansprucht auch in einem Expressionsvektor enthaltene DNA Fragmente mit der geringsten möglichen Identität. Zudem können bei entsprechend wenig stringenten Hybridisierungsbedingungen beliebige DNA Fragmente miteinander hybridisieren. Die im zweiten Absatz der Seite 4 der Beschreibung definierten Hybridisierungsbedingungen (35°C-70°C) umfassen wenig stringente Bedingungen, die zu unspezifischer Hybridisierung führen können. Dies bedeutet, daß ein beliebiges DNA Fragment, das ein Apoptose auslösendes Protein kodiert, unter den Schutzzumfang von Anspruch 4 fällt. **Deswegen ist Anspruch 4 nach Artikel 6 PCT unklar.** Die Anmelder sollten deshalb das im Verfahren von Anspruch 4 verwendete Produkt entweder durch % Identität mit den in Abbildung 1 oder 2 offenbarten DNA Sequenzen oder durch stringenter Hybridisierungsbedingungen auf Homologe/Allelvarianten/Mutationsvarianten des C1D-Proteins beschränken.